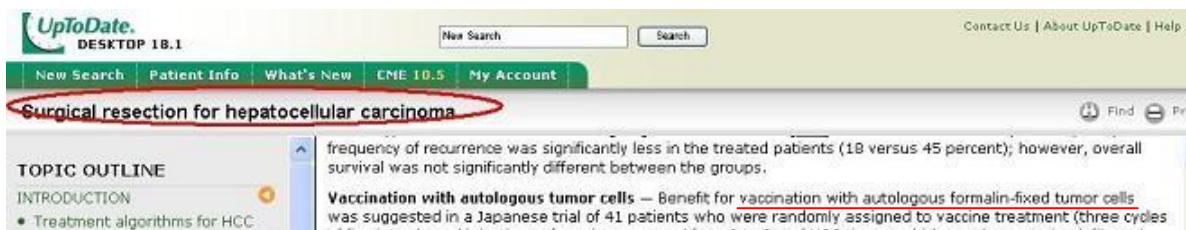


自家がんワクチン(AFTVAc)について:臨床医の先生方へ

セルメディン株式会社 代表取締役社長 薬学博士 大野 忠夫

(第 8.0 版 2015 年 2 月)

自家がんワクチンは、医師向けオンライン教科書 UpToDate に掲載されています



(抗がん剤が効きにくい) スローな癌こそワクチンで

1. はじめに

周知のようにがん治療においては、手術・放射線・化学療法という3大治療法が確立されていますが、残念ながら効果不十分で、我が国では年間35万人以上もの死者が出ています。このため第4の治療法として、がん免疫療法に注目が集まっています。

1996年、理化学研究所では、世界初の自家細胞傷害性Tリンパ球(CTL)の誘導培養法(1-6)に成功し、その臨床応用(7)を研究してきました。CTLは患者様自身の正常細胞には全く影響せず、がん細胞のみを殺すことができます。

しかし、CTLの場合でも、また注目されてきた樹状細胞ワクチン療法でも、一たん体外での分化誘導培養が必要で、生きている細胞を扱う以上、どうしても操作が煩雑で時間もかかり高コストとなります。

そこで2001年7月、理研の研究者がセルメディン株式会社を設立、**生きている細胞を含まず、細胞培養の必要がない「自家がんワクチン(AFTVAc)」**の開発(8,9)を行ってきました。

自家がんワクチンの基礎・安全性・有効性に関する科学的根拠は、右の表に掲げた多数の学術論文に示されています。

2. 安全性

自家がんワクチンの安全性は、臨床研究で明らかにされています。

術後肝がん患者のホルマリン固定がん組織(病理検査用標本の残り)から「自家がんワクチン」を作製し、当該患者(自家)上腕皮内5ヶ所に接種したところ、注射部位の紅斑(右図1a)と12例中2例で接種部位の表皮落屑(図1b)が観察さ

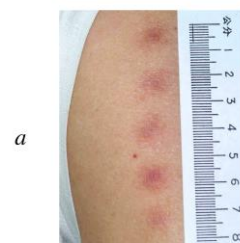
自家がんワクチンの科学的根拠を示す学術論文群

(青文字は弊社参加の共同研究論文です。文中の引用文献番号に対応しています。)

1. Kawai K, et al, Cancer Immunol Immunother, 35, 225-29, 1992.
2. Liu S Q, et al, Cancer Immunol Immunother, 39, 279-85, 1994.
3. Tsurushima H, et al, J Neurosurgery, 84, 258-63, 1996.
4. Tsurushima H, et al, Jpn J Cancer Res, 9, 536-45, 1999.
5. Tsuboi K, et al, Clin Cancer Res, 9, 3294-302, 2003.
6. Liu S Q, et al, Nature Med, 2, 1283, 1996.
7. Ishikawa E, et al, Anticancer Res, 24, 1861-72, 2004.
8. Peng B G, et al, Jpn J Cancer Res, 93, 363-68, 2002.
9. Kuang M et al, Clinical Cancer Res., 10, 1574-79, 2004.
10. Muragaki Y, et al, J Neurosurgery, 115:248-55, 2011. Erratum 2013.
11. Ishikawa E, et al, Cancer Sci 98,1226-1233, 2007.
12. Ishikawa E, et al, J Neurosurgery, 2014, Jul 4:1-11.
13. Stupp R, et al, N Engl J Med 352, 987-996, 2005.
14. Kuranishi F, Ohno T, World J Surg Oncol. 2013; 11: 127.
15. Todoroki T, et al, World J Surg Oncol. 2011; 9: 96.
16. Su Y B, et al, J Clin Oncol 22, 610-16, 2004.
17. Meng S, et al, Clin Cancer Res 10, 8152-62, 2004.

れましたが、他には何ら有害事象は認められませんでした(8)。

脳腫瘍の場合でも同様に、軽度の発熱が認められていますが、問題となるような重篤な副作用はありませんでした。



a

- a. 自家がんワクチンは安全
b. 副作用もこの程度



b

図 1

3. 皮内接種プロトコル

自家がんワクチンの皮内接種プロトコルは（図2）1コース（3回、1回に5ヶ所にわけて皮内接種）で終了するのが基本です。必要に応じ、細胞性免疫反応の成立確認のため、ワクチン接種前後に遅延型アレルギー（DTH）反応テストを行います。

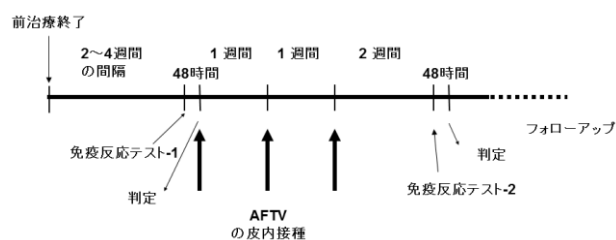


図2 投与プロトコル。脳腫瘍など、増殖の早い場合は1週間間隔で接種。DTH反応テスト-2は省略することもあります。

また、このプロトコルは、肝がんに限らず他の固形がんにも適用可能です。脳腫瘍のように増殖が早い場合では自家がんワクチンの接種間隔は1週間毎にしており（10）、自在に調節できます。

ただし、既に自己免疫疾患がある場合、投与するのは**禁忌**です。強い免疫刺激作用があるため、症状悪化をまねきかねないためです。

また、最末期症例（推定余命3ヶ月以下）に接種するのもお勧めできません。がん細胞が大量にあり、その増殖スピードが速いステージに入っているため、CTL等のキラー細胞の増殖と殺傷効果がとても追いつかないからです。

しかし、ゆっくり増殖する**“スローな癌”**は、抗がん剤が効きにくく、これこそ**自家がんワクチンの良いターゲット**になります。

自家がんワクチンの製造法はどのがん種に関しても全く変わりありません。1コース（3回）接種してもなおDTH反応テスト-2でみた細胞性免疫が成立しない場合は、がん組織中に十分量の腫瘍抗原がなかったものと考えられ、それ以上の投与は再考する必要があります。

4. 肝がん

C型肝炎にかかった後に起こる肝がんは、非常にしつこく再発を繰り返すことが知られています。28回も各種の治療を続けても治らず、29回目には3日間におよぶ3回目の大手術を受けた以下の方（70/M）は、やれやれと思ったのもつかの間、血中の腫瘍マーカーが少々上がってきたため、またかといいに観念、**自家がんワクチン療法**を受診されました。

その結果は、以下のとおりです。

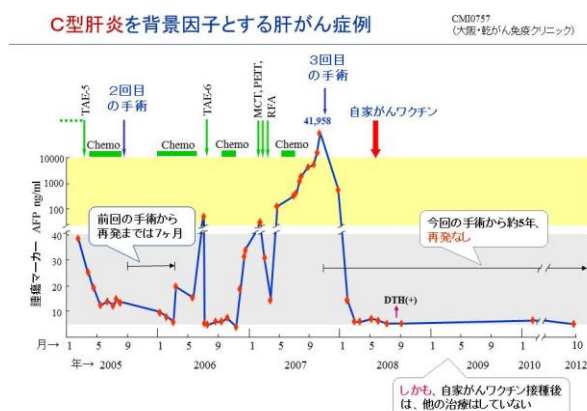


図3 自家がんワクチンの肝がん再発抑制効果

臨床研究Phase I/IIaの結果、極めて安全であったため、肝がん術後症例をランダムに2群にわけたPhase IIb試験が行われました（9）。

図4中の**赤線**は自家がんワクチン投与症例（18例）で、**青線**は同一外科の対照群（21例）です。いずれもB型肝炎の既往歴が多い症例群です。自家がんワクチン投与群では再発は3例に留まり、明瞭な**再発抑制効果**（ $p=0.003$ ）があることが示されています。

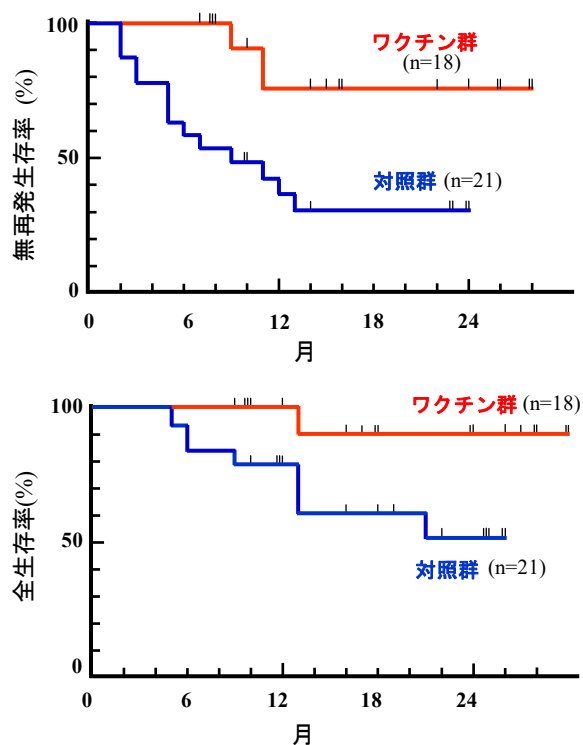


図4 ランダム化試験における自家がんワクチンの再発抑制効果（上）と延命効果（下）

このランダム化試験の対照群では、当初 12 ヶ月の再発率が非常に高いのですが、これは、手術時の肝がん直径が 5 cm 以上の症例が 50% も含まれるという高再発リスク集団であるためです。

延命効果についても、自家がんワクチンの場合には**明瞭な延命効果** ($p=0.01$) がある結果となっています (図 4)。

5. 脳腫瘍

がんの中でも“最悪中の最悪”といわれる**脳腫瘍**の**多形膠芽腫** (WHO グレード IV) では、12 症例において完全寛解 (CR) 1 例 (図 5 参照)、部分寛解 (PR) 1 例、マイナー奏効 (MR) 2 例、不変 (NC) 1 例、進行 (PD) 7 例となり、奏効率 17%、NC を含めた疾患制御率 (DCR) は 42% でした (11)。より大規模な試験では**全生存期間中央値は初回手術から 19.8 ヶ月 (10) ~ 22.2 ヶ月** でした (12)。

典型例を下図に示します。この方は、術後 11 年を超えた現在でも健在です。

Case #6 59/M GBM

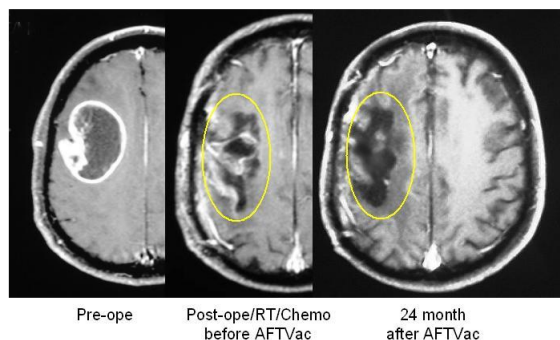


図 5 多形膠芽腫。術後標準治療として放射線 61 Gy を照射、ACNU 投与 2 回。その後、自家がんワクチン (AFTVac) 接種、24 ヶ月後に完全奏効 (CR)、11 年後も再発なく健在。

現在、脳腫瘍において標準治療として実施されている「手術＋放射線治療 (RT) ＋テモダール (TMZ)」のみでは全生存期間中央値は 14.6 ヶ月にすぎません (13)。2 年後の生存率をみると、「手術＋放射線＋テモダール」では強い副作用ありで 26% (4 人に 1 人) にすぎないのに対して、「手術＋放射線＋**自家がんワクチン**」では、ほとんど副作用なしで **2 年後も約 50% (2 人に 1 人)** が生存できるのです。

さらに、その他の最新の脳腫瘍治療法と比較してみたのが図 6 です。自家がんワクチンを追加すると、3 年生存率が 38% にもなり、どの治療法よりも優れた結果となっています (12)。ガンの中

でも最悪といわれる多形膠芽腫でのこの違いは大きく、**確かに治療効果がある**ことを確認しています。

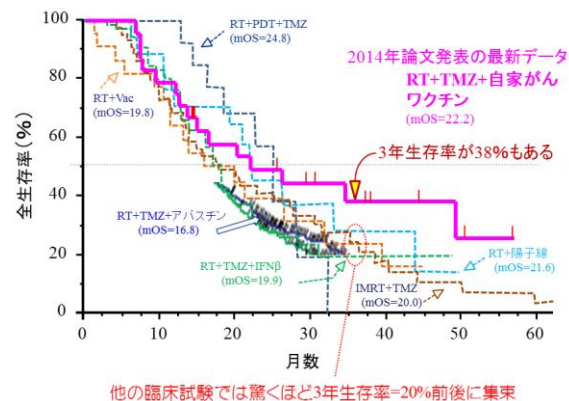


図 6 多形膠芽腫治療に開発されている種々の治療法。自家がんワクチンを追加した治療法が最良と推定される。

6. 乳がん

乳がんでは、多種多様な治療法が開発されていますが、一たん**骨転移**を起こすと、どんな治療をしてももはや根治できないというのが常識です。まして、**トリプルネガティブ乳がん**であれば、打つ手はありません。しかし、以下の症例をご覧ください。自家がんワクチン接種を他の治療法の前に実施して根治に成功しています (14)。

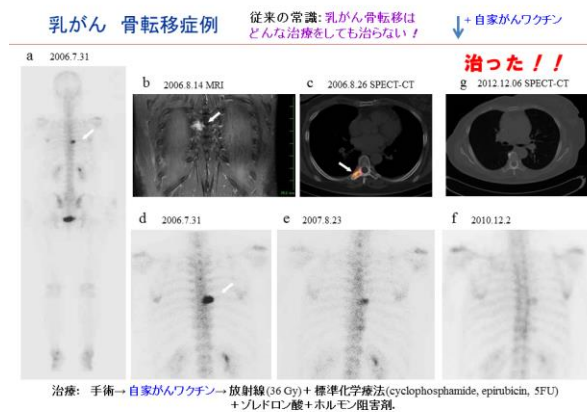


図 7 トリプルネガティブ乳がん骨転移症例の根治に成功

7. 肺がん

肺がんで効果があつたと認められる症例を以下に記載します。

肺がん (73/F、胸水混濁アデノカルチノーマ姑息的手術例) では、CEA と CYFRA がワクチン接種後一時上昇したにもかかわらず、接種 3 ヶ月後から減少しはじめ 7 ヶ月間減少し続けました。この間他療法は一切行っていないため、腫瘍マ

カーの減少は明らかに自家がんワクチンによるものです。

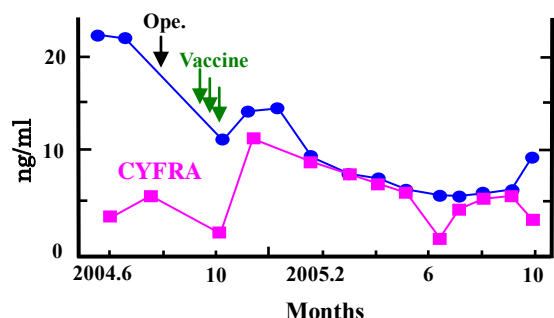


図8 肺がん、腫瘍マーカーが長期減少した自家がんワクチン投与例

8. その他のがん種

以下の症例はホームページ、
<http://www.cell-medicine.com/cases/report/>
 に詳しく掲載してあります。

胃がん（脾皮膜侵潤、癌性腹膜炎あり）で、自家がんワクチン接種、他の治療は実施せず、1年経過時点で全く問題なく健在、山歩きもできる回復例や、**腹膜播種**があったにも関わらず術後1年4ヶ月経過しても無再発の症例があります。

脾がんで、術後化学療法施行、自家がんワクチン接種後「低用量」ジェムザール投与継続、腸間膜リンパ節転移巣が3年で消失した例があります。

胆管がんでは、転移巣摘出術を2度施行、その後、脳転移巣5ヶ所のガンマナイフ治療と自家がんワクチンを併用したところ、高CA19-9レベルが正常化し4ヶ月以上継続した症例があります。

大腸がんでは、局所放射線照射と自家がんワクチンの時差併用で大型のリンパ節転移巣が消失した例があります。CT画像上の腹膜播種で自家がんワクチン接種後CA125が正常値に下がり1年後もCA125は正常値維持、CEA値が15まで低下、この間化学療法はしていないという例があります。

軟部肉腫（組織球腫）では、初回手術後3ヶ月で局所再発し5cm以上に腫大していた例でも、「再発局所切除+放射線照射+自家がんワクチン」（化学療法はせず）で4年以上無再々発・無転移となり、**足1本、切断せずに助かった**症例があります（15）。

9. 自家がんワクチン投与のタイミングと併用可能な治療法

自家がんワクチンは、体内で抗原提示細胞を介するCTL活性化が主たる作用機構です。そのため、リンパ球まで殺すほどの強い骨髄抑制をおこす化学療法と同時併用することはできません。

しかし、末梢血リンパ球数に影響を与えない抗がん剤や、**骨髄抑制を起こさない低用量**ならば、同時併用可能です。リンパ球数の維持に十分な注意を払えば、**むしろ併用効果が見られる**症例が多々出ています。TS-1、UFT、ジェムザール、テモダール等に、特に併用成功症例が多く見られ、また、いわゆる“**休眠療法**”（個別化最大継続可能量を投与し、長期SDに導入する方法）では問題なく同時併用が可能です。

また、**自家がんワクチンと放射線の併用は効果的**です。

進行がんでも、部位により累積20-30Gyという低線量しか照射できない場合であっても併用できます。**局所放射線照射**は、照射されたがん組織にたまたま局在するリンパ球が放射線で殺されたとしても、新手のリンパ球が健全なリンパ節から次々に供給されますから、少し時期をずらした併用は問題ありません。

目標とするイメージは下図をご覧ください。強い抗がん剤でがんを無理に小さくしようとせず、弱い（低用量・低線量）抗がん剤・放射線と併用し、長期間の延命効果を得ようというものです。

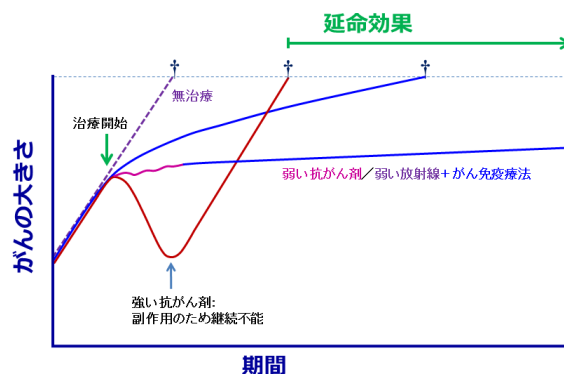


図9 Madan の概念図（改変）

さらに、ナチュラルキラー細胞などの**細胞医薬**、**抗体医薬**（アポトーシスを誘導しT細胞を殺すステロイド剤の同時投与を避けること）、骨髄機能阻害の少ない**分子標的薬**や、**サイトカイン**類も併用可能と考えられます（次ページ、図10）。

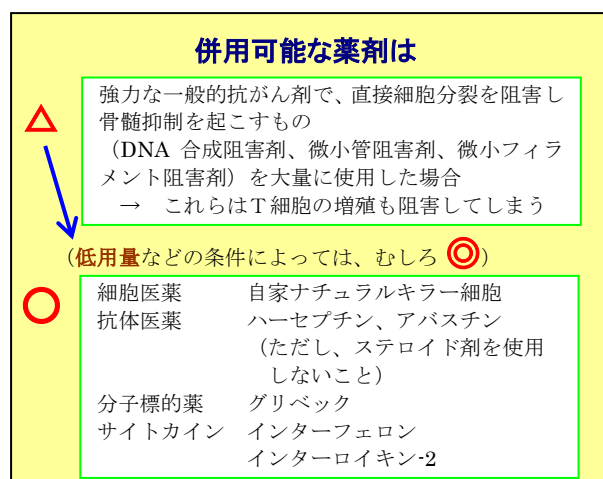


図 10 自家がんワクチンと併用可能薬剤の例

10. 従来型治療の後も適用可能

一般的抗がん剤による強力な化学療法を行ったとしても、若干休薬できる状態か、または、その間に末梢血中のリンパ球数の回復開始が十分見込める場合ならば、その後、自家がんワクチンを適用することが可能となります。

ただし、もし可能なら、この休薬期間を長くお取りください。例えばテモダールにより一旦リンパ球欠乏症を起こした場合、本格回復には想像以上に長くかかるとされています(16)。できれば1ヶ月以上は休薬していただければ有難いと思います。

また、術後何年も経てから再発するという **cancer dormancy 現象** が知られており、乳がんでは20年以上もの間、確かに血中をがん細胞が流れていることが、厳密な CTC 検査で証明されています(17)。術後8・20年たった症例でさえ「再発は

年率1%」もあるとされていることから、術後補助化学療法を含めた従来型治療法では、完治したはずとなっても不完全であることは明瞭です。

ここに、従来型治療後に完治したはずでも、**再発予防が必要と考えられる症例には、自家がんワクチン療法を追加する意義は十分ある**と考えられます。

11. 自家がんワクチンの特徴と自由診療

弊社の自家がんワクチンは、ホルマリン固定自家がん組織を利用しているため、そのがん組織で発現していると予想されるがん抗原が、ほとんどすべて含まれていると想定されます。がん抗原の同定の必要はなく、**がんの種類を問わずに適用可能です。**

がん抗原は、同一種類のがんであっても、症例一人一人ごとに発現パターンが異なりますが、弊社の自家がんワクチンは、一人一人のそれぞれの摘出がん組織を使用するため、当該症例のみに対応する究極のテーラーメイド医薬品＝“**パーソナルドラッグ**”となります。有害事象は軽度であって、CTCAE grade 3以上の**問題となる副作用は認められておりません**。投与方法と取り扱い上の簡便性からも、有用性は高いものです。

上述のような基礎的、臨床的研究成果を踏まえ、本ワクチン療法を希望される方を対象に自由診療(自費負担)で、弊社との提携医療機関において実施しております。すでに**2300例**を超える受診者数があり、多数の有効例が出現しております。

ぜひ患者様へご推薦願います。また、**新しいトピックス**は弊社ホームページをご覧ください。

「自家がんワクチン」の8大特徴

- 科学的根拠があります
→ 肝がん再発抑制効果・延命効果、脳腫瘍の治療効果、肺癌の腫瘍マーカー減少効果等々
- 症例ごとに異なるがん抗原(ホルマリン漬けor パラフィンプロック組織)を利用します
→ 究極のパーソナルドラッグです
- どの種類のがんにも手術後なら適用可能です (→ 例外はあります)
- 問題となる副作用はありません
- 外来通院で実施可能です
- 相対的には低価格です (→ 低価格の小型車1台分程度で済みます)
- 小型クリニックでも実施可能です (→ 初期投資はわずか、スペースも机一つ分です)
- 弊社からの技術協力が受けられ、調剤要員も不要です

自家がんワクチン療法と一般的な免疫細胞療法との違い

	自家がんワクチン療法	一般的な免疫細胞療法
治療用の材料は？	手術で取り出しホルマリン漬けにした（またはパラフィンで固めた）患者様自身のがん組織、1.5g 以上（500 円玉の面積と 2 枚分の厚さ、または小指のおよそ 1/3 の大きさ）、できれば 2g 以上、パラフィン包埋ブロックなら 3～4 個以上	患者様自身の血液、15ml 以上。方法によっては数リットルを循環採血
できるまでの時間は？	がん組織受領後およそ 5 日間	採血後、通常 2 週間以上。（樹状細胞療法では）1 週間の場合も
安定性は？	生きている細胞を含まないため、冷蔵庫で数ヶ月以上安定	生きている細胞を使うため、培養終了後は不安定につき直ちに使用（凍結保存できる場合は数ヶ月以上安定、ただし再培養が必要）
投与回数は？	原則として隔週 1 回、計 3 回（前後の免疫反応テストを含めると計 5 回）で終了	通常は隔週 1 回、5・6 回を 1 コースとして、これを数コース以上繰り返すことが多く見受けられます
がんを殺せる免疫細胞は？	体内で活性化されます	体外で培養して活性化させます
狙ったがんだけを殺すという特異性は？	非常に特異的。狙ったがんだけを殺します	（活性化リンパ球の場合）特異性は低く、がんならどれでも殺すことを期待して投与します （樹状細胞の場合）特異的。同時に与えるがん抗原の種類に依存します
活性の強さは？	体内で免疫細胞が活性化された場合、狙ったがんには非常に強く働き、それ以外には知らぬ顔をしします	活性は相対的には弱いものです。そのため繰り返し投与が必要といわれています
がんの種類は？	原理上はどの種類でも可	原理上はどの種類でも可
副作用は？	問題となるものではありません	問題となるものではありません
QOL（生活の質）は？	高く保てます	高く保てます
費用は？	オープン価格（1 コースで終了が基本。全部で 150 万円程度）	1 回 20・25 万円。通常 6 回で 1 コース 120・150 万円。他に検査費 30 万円がかかる場合や、何コースも繰り返すことが多く、240 万円以上かかることがよくあります

連絡先：〒305-0047 茨城県つくば市千現 2-1-6-C-B-1
セルメディシン株式会社

TEL: 029-828-5591, FAX: 029-828-5592, E-mail: tkb-lab@cell-medicine.com

<http://www.cell-medicine.com/>